

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(11) DE 3402878 A1

(61) Int. Cl. 4:

A 61 K 33/06

A 61 K 33/08

A 61 K 33/10

(21) Aktenzeichen: P 34 02 878.1

(22) Anmeldetag: 27. 1. 84

(23) Offenlegungstag: 1. 8. 85

DE 3402878 A1

(71) Anmelder:

Algina AG, Zug, CH

(74) Vertreter:

Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Weisert, A.,  
Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München

(72) Erfinder:

Dietl, Hans, Dr., 8202 Bad Aibling, DE

(54) Arzneimittel und die Verwendung schwerlöslicher Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine. Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält mindestens eine bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlösliche Calcium- und/oder Magnesiumverbindung zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungsstoffen in magensaftresistenter Arzneiform.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von mindestens einer bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslichen Calcium- und/oder Magnesiumverbindung in magensaftresistenter Form zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine.

DE 3402878 A1

REST AVAILABLE COPY

# KRAUS & WEISERT

PATENTANWÄLTE

3402878

UND ZUGELASSENE VERTRETER VOR DEM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

DR. WALTER KRAUS DIPLOM-CHEMIKER · DR.-ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE  
IRMGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/797077-797078 · TELEX 06-212156 kp@atd  
TELEGRAMM KRAUSPATENT

4316 AW/fe

ALGINA AKTIENGESELLSCHAFT

Zug, Schweiz

---

Arzneimittel und die Verwendung schwerlöslicher Calcium-  
und/oder Magnesiumverbindungen als Arzneimittel

---

## P A T E N T A N S P R U C H E

1. Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalhaltiger Nierensteine, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlösliche Calcium- und/oder Magnesiumverbindung gegebenenfalls zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungsstoffen in magensaftresistenter Arzneiform enthält.  
5
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als Calciumverbindung, die bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslich ist, Calciumcarbonat, Calciumhydroxid, Calciumoxid und/oder Calciumsulfat enthält.  
10

3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß es als Magnesiumverbin-  
dung, die bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslich ist,  
Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxid-Carbonat, Magnesium-  
hydroxid und/oder Magnesiumoxid enthält.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder  
3, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß es in  
Form magensaftresistenter Tabletten, magensaftresisten-  
ter Hartgelatinekapseln, magensaftresistenter Weich-  
gelatinekapseln oder als magensaftresistentes Granulat  
vorliegt.
5. Verwendung von mindestens einer bei pH-Werten von  
6 bis 9 schwerlöslichen Calcium- und/oder Magnesiumver-  
bindung in magensaftresistenter Arzneiform, zur Be-  
kämpfung der Hyperphosphatämie und zur Prävention  
phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man als bei einem pH-Wert von 6  
bis 9 schwerlösliche Calciumverbindung Calciumcarbonat,  
Calciumhydroxid, Calciumoxid und/oder Calciumsulfat  
verwendet.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch g e k e n n -  
z e i c h n e t , daß man als eine bei einem pH-Wert  
von 6 bis 9 schwerlösliche Magnesiumverbindung Magne-  
siumcarbonat, Magnesiumhydroxid-Carbonat, Magnesium-  
hydroxid und/oder Magnesiumoxid verwendet.
8. Verwendung von Calciumcarbonat in magensaft-  
resistenter Form zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie  
und zur Behandlung phosphathaltiger Nierensteine.
9. Verwendung von Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydro-  
xid-Carbonat, Magnesiumhydroxid und/oder Magnesiumoxid

in magensaftresistenter Form zur Behandlung oxalathaltiger Nierensteine.

10. Verwendung von Calcium- und Magnesiumverbindungen, die bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslich sind, in magensaftresistenter Form zur Bekämpfung oxalathaltiger Nierensteine.

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronischer Urämie und zur Behandlung von Dialyse-Patienten sowie für die Prophylaxe von Nierensteinen, insbesondere phosphat- und oxalathaltigen Nierensteinen.

5

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung schwerlöslicher Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie und zur Prävention von Nierensteinen.

10

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es zur Zeit ca. 5000 Patienten mit chronischer Urämie (=Niereninsuffizienz) sowie etwa 15 000 Patienten, bei denen diese Urämie so weit fortgeschritten ist, daß eine Blutwäsche mittels künstlicher Nieren, das heißt eine Dialysebehandlung, notwendig ist. Diese Patienten müssen sich bis zu dreimal wöchentlich für drei bis sechs Stunden einer Blutwäsche nach einem der bekannten Verfahren, wie beispielsweise Hämodialyse, Hämofiltration, Peritonealdialyse oder kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse, unterziehen, um urämische Toxine, wie z.B. Harnstoff, Harnsäure, Creatinin etc., Kalium sowie Phosphat aus dem Organismus, das heißt aus dem Blut, zu entfernen.

15

Trotz zusätzlicher diätetischer Maßnahmen, wie z.B. diätetischer Begrenzung der Phosphatzufuhr durch die Nahrung, ist jedoch der Phosphatspiegel bei den meisten Patienten auch nach dieser Blutreinigung noch zu hoch. Die Hyperphosphatämie ist ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des sekundären Hyperparathyreodismus sowie bei der Entwicklung der renalen Osteopathie unter chronischer Dialysebehandlung. Deshalb sind fast alle Urämiker auf eine zusätzliche Medikation zur Senkung des überhöhten Phosphatspiegels in den Normbereich angewiesen.

20

25

30

35

- In den letzten Jahren wurden überwiegend Aluminiumhydroxide, wie z.B. Aludrox®, Anti-Phosphat oder Aluminiumhydroxycarbonate, zur intestinalen Phosphatbindung und zur Senkung überhöhter Serumphosphatspiegel verwendet. Dabei wurden bis zu 10 g Medikament und mehr pro Tag verabreicht (M.B. Kaye, Arch. Intern. Med. 124, 656 (1969)). In der DE-OS 26 18 083 wird ein weiteres aluminiumhaltiges Salz zur Reduktion der Phosphatresorption beschrieben.
- 10 Diesen bekannten Mitteln zur Phosphatbindung haften jedoch Nachteile an. Durch partielle Lösung des Aluminiumhydroxids bzw. Aluminiumhydroxidcarbonats im Magenmilieu zu Aluminiumhydroxidchlorid und Aluminiumchlorid wird  $\text{Al}^{3+}$  freigesetzt, welches im Magen und vor allem im oberen Dünndarm resorbiert wird und über das Blut sowohl in die Knochensubstanz als auch in andere Teile des Körpers gelangt und bei langjährigem Einwirken erhebliche Schäden hervorrufen kann, z.B. Dialyse-Enzephalopathie, Osteomalazie mit Neigung zu Spontan-Frakturen, Anämie etc. (A.C. Alfrey et al, Trans. Am. Soc. Artif. Int. Org. 18, 257 (1972); A.C. Alfrey et al, Kidney Intern. 18, 115 (1980), J.T. McCall et al, Kidney Intern. 18, 115 (1980)). Laut Statistik sterben von jährlich 20 bis 12% der Dialyse-Patienten mit zerebralen Zwischenfällen nicht wenige an einer Dialyse-Enzephalopathie (H. Poglitsch, Nieren und Hochdruckkrankheiten 10, 210 (1981)).
- 25 30 Auch bei Verabreichung von Aluminiumhydroxid in magensaftresistenter, jedoch dünndarmlöslicher Form kommt es immer noch zu einer unerwünschten Resorption von Aluminium (H. Poglitsch et al, Nieren und Hochdruckkrankheiten, 12, 186 (1983)). Ein Absetzen der zur Zeit verwendeten aluminiumhaltigen Präparate zur Phosphatbindung erscheint daher geboten.

Neben aluminiumhaltigen Präparaten wurde zur Phosphatsenkung in Einzelfällen auch Calciumcarbonat verwendet. Calciumcarbonat löst sich im sauren Milieu des Magens, im neutralen Milieu des Dünndarms kann dann Phosphat 5 als unlösliches Calciumphosphat gebunden und mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Diese Therapie hat jedoch schwerwiegende Probleme, es kommt zu einer verstärkten Aufnahme von Calcium in das Blut und schließlich zu einer akut lebensbedrohlichen Hypercalcämie. Daher hat 10 sich diese Therapie mit Calciumcarbonat bisher nicht durchgesetzt.

Phosphathaltige Nierensteine können auch durch die Aufnahme von Phosphat durch die Nahrung gebildet werden, 15 wobei sich schließlich vorwiegend Calciumphosphat-Steine bilden. Zur Prävention des Wiederauftretens von phosphathaltigen Nierensteinen werden ebenfalls aluminiumhaltige Phosphatbinder mit den vorher genannten Nachteilen verwendet.

20 Dementsprechend wird durch die Aufnahme oxalathaltiger und oxalatreicher Nahrung die Entstehung oxalathaltiger Nierensteine gefördert.

25 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, mit dem die Aufnahme von Phosphat, insbesondere bei chronischer Urämie und bei Dialysepatienten, vermindert und damit die Serumphosphatspiegel gesenkt werden können. Erfindungsgemäß sollen insbesondere Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden, mit denen die Bildung von phosphat- und/oder oxalathaltigen Nierensteinen verhindert werden kann. Dieses Mittel soll insbesondere Patienten verabreicht werden, von denen bekannt ist, 30 daß sie zur Nierensteinbildung neigen.

Das Mittel soll die Nachteile der im Handel befindlichen Mittel nicht aufweisen.

5 Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens eine bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlösliche Calcium- und/oder Magnesiumverbindung gegebenenfalls zusammen mit  
10 üblichen Träger- und/oder Verdünnungsstoffen in magensaftresistenter Arzneiform enthält.

15 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von mindestens einer bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslichen Calcium- und/oder Magnesiumverbindung in magensaftresistenter Form zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie und zur Prävention phosphat- und/oder oxalathaltiger Nierensteine.

20 Es wurde überraschenderweise gefunden, daß bei Verabreichung von bei pH-Werten von 6 bis 9 schwerlöslichen Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen eine gute Bindung von Phosphaten bzw. Oxalaten in Form von unlöslichem Calciumphosphat bzw. Calciumoxalat oder Magnesiumphosphat bzw. Magnesiumoxalat kommt, ohne daß es zu einer übermäßigen unerwünschten Resorption von Calcium- bzw. Magnesiumkationen im Blut kommt, wie dies z.B. bei Verabreichung von löslichen Calcium- und Magnesiumsalzen, wie z.B. den Citraten oder bei Carbonaten, die sich im Magen lösen, auftritt.  
25  
30

35 Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, daß die gewünschte Wirkung erhalten wird, wenn die Calcium- und Magnesiumverbindungen in magensaftresistenten Arzneiformen verwendet werden.

Entscheidend ist bei der vorliegenden Erfindung, daß die

Verabreichung in der magensaftresistenten Arzneiform erfolgt. Diese Art der Verabreichung ermöglicht völlig überraschend und unerwartet die Bindung von Phosphat bzw. Oxalat, ohne eine übermäßige störende Resorption

- 5 von Calcium bzw. Magnesium ins Blut, wie diese bei der bisherigen Form der Verabreichung dieser Calcium- bzw. Magnesiumverbindungen eintrat.

- 10 Die magensaftresistente Arzneiform setzt im Dünndarm bei pH-Werten von 6 bis 8 die schwerlösliche Calcium- und Magnesiumverbindung frei, welche langsam mit dem im Dünndarm vorhandenen Phosphat und/oder Oxalat zu unlöslichen Calciumphosphaten und Calciumoxalaten bzw. Magnesiumphosphaten und Magnesiumoxalaten reagiert.
- 15 Diese werden dann ohne Resorption im Stuhl ausgeschieden.

- 20 Da das Arzneimittel, z.B. Calcium- oder Magnesiumcarbonat, bei den im Dünndarm herrschenden pH-Werten von 6 bis 8 in schwerlöslicher Form vorliegt, kommt es im Gegensatz zur Verabreichung in der üblichen magensaftlöslichen Arzneiform nicht zu einer übermäßigen Resorption von Calcium- bzw. Magnesiumionen.

- 25 In dem erfindungsgemäßen Arzneimittel und bei der erfindungsgemäßen Verwendung werden bei pH-Werten von 6 bis 9, vorzugsweise von 6,5 bis 8, schwerlösliche Calcium- und/oder Magnesiumverbindungen verwendet. Beispiele hierfür sind Calciumcarbonat, Calciumhydroxid, Calciumoxid, Calciumsulfat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxidcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumhydroxid.
- 30 Selbstverständlich kann man auch Gemische aus mindestens zwei oder mehr dieser Verbindungen verwenden.

- 35 Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, daß Calciumcarbonat zur Behandlung der Hyperphosphatämie und zur Behandlung phosphathaltiger Nierensteine verwendet wird. Es ist weiterhin bevorzugt, die Magnesiumverbindungen, vorzugs-

weise Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxidcarbonat, Magnesiumhydroxid und Magnesiumoxid oder ihre Gemische zur Behandlung oxalathaltiger Nierensteine zu verwenden. Gemische aus den oben erwähnten Calcium- und Magnesium-

- 5 verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung oxalathaltiger Nierensteine.

Die Calcium-, Magnesiumverbindungen können gegebenenfalls zusammen mit üblichen Arzneimittelträgerstoffen 10 und Verdünnungsmitteln in Form magensaftresistenter Arzneiformen eingesetzt werden. Diese können in an sich bekannter Weise in Form von magensaftresistenten Tabletten, magensaftresistenten Hartgelatinekapseln, magensaftresistenten Weichgelatinekapseln oder magen- 15 saftresistenten Granulaten vorliegen. Die Verbindungen können weiterhin in magensaftresistenter Retardform vorliegen, so daß nur eine ein- bis malige Gabe pro Tag erforderlich ist.

- 20 Die in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel vorhandenen und die erfindungsgemäß verwendeten Calcium- und Magnesiumverbindungen sind im Handel erhältlich. Sie können zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arznei- mittel in Form von Pulvern, Granulaten, Perlen etc. 25 verwendet werden. Die Pulver können in feiner oder grober Form vorliegen.

Die Phosphatbindung beträgt z.B. bei Calciumcarbonat in vitro ca. 40 bis 180 mg/g, bei Calciumsulfat ca. 100 30 bis 300 mg/g und ist damit höher als die vieler Aluminiumhydroxide.

- 35 Die Oxalatbindung beträgt für Calciumcarbonat ca. 50 bis 200 mg Oxalat/g, bei Calciumsulfat ca. 100 bis 250 mg Oxalat/g. Für die Magnesiumverbindungen werden ähnliche Werte festgestellt.

3402878

- 10 -

Es war überraschend und hat nicht nahegelegen, daß die Phosphatbindungskapazität von den Calcium- und Magnesiumverbindungen in der gleichen Größenordnung liegt wie die des Aluminiumhydroxids und teilweise noch höher ist.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. In den Beispielen wurden die folgenden Bestimmungsmethoden verwendet.

a) Bestimmung von  $\text{HPO}_4^{2-}$

5  $\text{HPO}_4^{2-}$  wurde nach der Methode von Gomori ( G. Gomori, J.Lab.Clin.Med. 27, 955 (1942) ) photometrisch bestimmt. Dabei bildet sich anorganisches Phosphat mit Natriummolybdat Phosphormolybdat, das durch Reduktion mit p-Methylaminophenolsulfat in kolloidales Molybdänblau überführt wird, welches photometrisch bestimmt wird.

10

b) Bestimmung von Oxalat

15 Die titrimetrische Bestimmung von Oxalat erfolgte mit einer 0.02 Kaliumpermanganat-Meßlösung, die zur Stabilisierung 1 Stunde gekocht worden war. 10 ml der Probe wurden mit 150 ml bidestillierter Wasser und 10 ml einer 1+4 verdünnten konzentrierten Schwefelsäure versetzt, auf 75 bis 85°C erhitzt und bis zu einer bleibenden schwachen Rosafärbung mit der  $\text{KMnO}_4$ -Lösung titriert.

Beispiel 1

20 Es wurden in an sich bekannter Weise magensaftresistente Tabletten bzw. magensaftresistente Hartgelatine Kapseln hergestellt mit je 500 mg Arzneistoff.

Mit Tris-Puffer, Natronlauge und Überschuß von  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  wurde auf den gewünschten pH-Wert eingestellt, die Tablette bzw. Hartgelatine Kapsel zugegeben und 1 Stunde inkubiert. Dann wurde das freie Phosphat bestimmt und damit das Phosphatbindevermögen bestimmt.

Folgende Ergebnisse wurden erhalten :

Calciumcarbonat Tablette

|    |          |                            |
|----|----------|----------------------------|
| 30 | pH = 7   | Phosphatbindung : 120 mg/g |
|    | pH = 7.5 | Phosphatbindung : 135 mg/g |
|    | pH = 8.0 | Phosphatbindung : 160 mg/g |

## Calciumcarbonat ( Hartgelatine-Kapsel )

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| pH = 7.0 | Phosphatbindung : 125 mg/g |
| pH = 7.5 | Phosphatbindung : 140 mg/g |
| pH = 8.0 | Phosphatbindung : 170 mg/g |

5

Calciumsulfat . 2H<sub>2</sub>O ( Tablette )

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| pH = 7.0 | Phosphatbindung : 280 mg/g |
| pH = 7.5 | Phosphatbindung : 300 mg/g |
| pH = 8.0 | Phosphatbindung : 300 mg/g |

10

## Magnesiumcarbonat ( Tablette )

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| pH = 7.0 | Phosphatbindung : 140 mg/g |
| pH = 7.5 | Phosphatbindung : 150 mg/g |
| pH = 8.0 | Phosphatbindung : 150 mg/g |

15

## Magnesiumoxid ( Hartgelatine-Kapsel )

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| pH = 7.0 | Phosphatbindung : 160 mg/g |
| pH = 7.5 | Phosphatbindung : 160 mg/g |
| pH = 8.0 | Phosphatbindung : 180 mg/g |

20 Unter den gleichen Bedingungen beträgt die Phosphatbindung bei Aluminiumhydroxid ( Aludrox <sup>E</sup>-Tablette ) 170 mg/g.

## Beispiel 2

Zur Ermittlung der Oxalat-Bindungskapazität wurden zwei Reihen von Proben hergestellt :

- 500 mg Oxalsäure in 190 ml 0.1M Tris-HCl
- 500 mg Oxalsäure und 960 mg K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> in 190 ml 0.1 M Tris-HCl

Zur Simulierung der pH-Verhältnisse in den einzelnen Darm-Abschnitten wurden innerhalb jeder Reihe Proben mit folgenden pH-Werten hergestellt :

pH = 6.0; 6.5; 7.0; 7.5; 8.0

Nach genauer Einstellung des pH mit NaOH bzw. HCl wurde Puffer mit 200 ml aufgefüllt und jeder Probe 2 magensaftresistente Tabletten ( a 500 mg Arzneistoff ) bzw. magensaftresistente Hartgelatine-Kapseln ( mit 500 mg Wirkstoff ) bzw. magensaftresistente Weichgelatine-Kapseln ( mit 500 mg Wirkstoff ) zugesetzt.

Nach genauer Einstellung des pH-Wertes mit NaOH, HCl wurde mit Puffer auf 200 ml aufgefüllt. Die Ansätze wurden unter leichter Bewegung bei 37°C im Wasserbad inkubiert, und 60 Minuten jeweils 12 ml Aliquots entnommen, gebildetes Calciumoxalat, bzw. Magnesiumoxalat abzentrifugiert und vom Überstand 5 jeweils 10 ml mit KMnO<sub>4</sub>-Lösung ( siehe Bestimmungsmethoden ) titriert.

Ergebnisse :

Calciumcarbonat ( Tabletten, magensaftresistent )

|    | pH-Wert | Oxalatbindung ( mg/g ) |
|----|---------|------------------------|
| 10 | 6,0     | a) 180 mg<br>b) 150 mg |
|    | 6,5     | a) 170 mg<br>b) 145 mg |
| 15 | 7,0     | a) 165 mg<br>b) 145 mg |
|    | 7,5     | a) 165 mg<br>b) 140 mg |
| 20 | 8,0     | a) 165 mg<br>b) 140 mg |

Calciumoxid ( Weichgelatine-Kapseln, magensaftresistent )

|    | pH - Wert | Oxalatbindung ( mg/g ) |
|----|-----------|------------------------|
| 25 | 6,0       | a) 150 mg<br>b) 130 mg |
|    | 6,5       | a) 160 mg<br>b) 140 mg |
| 30 | 7,0       | a) 160 mg<br>b) 140 mg |
|    | 7,5       | a) 165 mg<br>b) 140 mg |
| 35 | 8,0       | a) 170 mg<br>b) 150 mg |

Magnesiumkarbonat ( magensaftresistente Tabletten )

| pH - Wert | Oxalatbindung ( mg/g ) |
|-----------|------------------------|
| 6,0       | a) 190 mg              |
| 5         | b) 150 mg              |
| 7,0       | a) 200 mg              |
|           | b) 150 mg              |
| 8,0       | a) 220 mg              |
| 10        | b) 160 mg              |

Magnesiumhydroxidcarbonat ( magensaftresistente Hartgelatine-Kapseln )

| pH - Wert | Oxalatbindung ( mg/g ) |
|-----------|------------------------|
| 6,0       | a) 180 mg              |
| 15        | b) 140 mg              |
| 6,5       | a) 180 mg              |
|           | b) 150 mg              |
| 7,0       | a) 200 mg              |
| 20        | b) 160 mg              |
| 8,0       | a) 210 mg              |
|           | b) 180 mg              |

End of Result Set

  Generate Collection

LS: Entry 1 of 1

File: DWPI

Aug 1, 1985

DERWENT-ACC-NO: 1985-190985

DERWENT-WEEK: 198532

COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Hyperphosphataemia treatment and kidney stones prevention - using insoluble calcium or magnesium cpds. in gastric juice resistant dosage forms

INVENTOR: DIETL, H

PATENT-ASSIGNEE:

|           |       |
|-----------|-------|
| ASSIGNEE  | CODE  |
| ALGINA AG | ALGIN |

PRIORITY-DATA: 1984DE-3402878 (January 27, 1984)

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO        | PUB-DATE          | LANGUAGE | PAGES | MAIN-IPC |
|---------------|-------------------|----------|-------|----------|
| DE 3402878 A  | August 1, 1985    |          | 015   |          |
| DE 3581416 G  | February 28, 1991 |          | 000   |          |
| EP 150792 A   | August 7, 1985    | G        | 000   |          |
| EP 150792 B   | January 23, 1991  |          | 000   |          |
| JP 60237020 A | November 25, 1985 |          | 000   |          |

DESIGNATED-STATES: AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

CITED-DOCUMENTS: A3...8709; DE 2132923 ; DE 2618083 ; FR 2279414 ; FR 4265 ;  
No-SR.Pub ; WO 8403623 ; 1.Jnl.Ref

APPLICATION-DATA:

| PUB-NO      | APPL-DATE        | APPL-NO        | descriptor |
|-------------|------------------|----------------|------------|
| DE 3402878A | January 27, 1984 | 1984DE-3402878 |            |
| EP 150792A  | January 21, 1985 | 1985EP-0100585 |            |
| JP60237020A | January 28, 1985 | 1985JP-0015257 |            |

INT-CL (IPC): A61K 33/00

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 3402878A

BASIC-ABSTRACT:

Use of Ca and/or Mg cpds. which are poorly soluble at pH 6-9, in gastric juice-resistant dosage form, for combatting hyperphosphataemia and for the prevention of phosphate- and/or oxalat-contg. kidney stones.

Medicaments for the treatment of hyperphosphataemia and for the prevention of phosphate- and/or oxalate-contg. kidney stones, contg. at least one calcium and/or magnesium cpd. which is poorly soluble at pH 6-9, opt. together with usual carriers and/or diluents, in gastric juice-resistant dosage form.

USE - Treatment of hyperphosphataemia, e.g. in chronic uraemia or in kidney

dialysis patients, and prevention of kidney stones, especially those contg. phosphate and/or oxalate. The cpds. act by binding excess phosphate or oxalate in the form of insol. calcium or magnesium phosphate or oxalate without giving rise to excess absorption of calcium or magnesium ion into the blood.  
ABSTRACTED-PUB-NO:

EP 150792B

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

A drug for treatment of hyperphosphataemia and prevention of phosphate-containing and/or oxalate-containing kidney stones, characterised in that it contains a calcium compound which is soluble with difficulty at pH6-9, i.e. calcium carbonate, calcium hydroxide, calcium oxide and/or calcium sulphate, together if required with conventional excipients and/or diluents in a form resistant to gastric juices. (8pp)

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: TREAT KIDNEY STONE PREVENT INSOLUBLE CALCIUM MAGNESIUM COMPOUND  
GASTRIC JUICE RESISTANCE DOSE FORM

DERWENT-CLASS: B06

CPI-CODES: B05-A01B; B05-C05; B12-G03; B12-M10; B12-M11;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 \*01\*

Fragmentation Code

A212 A220 A940 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C803  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032  
R038 R051

Chemical Indexing M2 \*02\*

Fragmentation Code

A212 A220 A940 C101 C108 C550 C730 C801 C802 C804  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032  
R038 R051

Chemical Indexing M2 \*03\*

Fragmentation Code

A212 A220 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032  
R038 R051

Chemical Indexing M2 \*04\*

Fragmentation Code

A220 A940 C108 C316 C540 C730 C801 C802 C803 C804  
C805 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032 R038  
R051

Chemical Indexing M2 \*05\*

Fragmentation Code

A212 A940 C101 C106 C108 C530 C550 C730 C801 C802  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 P723 R031 R032 R038  
R051

Chemical Indexing M6 \*06\*

Fragmentation Code

M903 P723 R031 R032 R038 R051 R111 R280

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 1278U; 1359U; 1502U; 1503U; 1509U;  
1510U; 1767U

## End of Result Set

  Generate Collection

LS: Entry 1 of 1

File: DWPI

Aug 1, 1985

DERWENT-ACC-NO: 1985-190985

DERWENT-WEEK: 198532

COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Hyperphosphataemia treatment and kidney stones prevention - using insoluble calcium or magnesium cpds. in gastric juice resistant dosage forms

INVENTOR: DIETL, H

## PATENT-ASSIGNEE:

|           |       |
|-----------|-------|
| ASSIGNEE  | CODE  |
| ALGINA AG | ALGIN |

PRIORITY-DATA: 1984DE-3402878 (January 27, 1984)

## PATENT-FAMILY:

| PUB-NO        | PUB-DATE          | LANGUAGE | PAGES | MAIN-IPC |
|---------------|-------------------|----------|-------|----------|
| DE 3402878 A  | August 1, 1985    |          | 015   |          |
| DE 3581416 G  | February 28, 1991 |          | 000   |          |
| EP 150792 A   | August 7, 1985    | G        | 000   |          |
| EP 150792 B   | January 23, 1991  |          | 000   |          |
| JP 60237020 A | November 25, 1985 |          | 000   |          |

DESIGNATED-STATES: AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

CITED-DOCUMENTS: A3...8709; DE 2132923 ; DE 2618083 ; FR 2279414 ; FR 4265 ;  
No-SR.Pub ; WO 8403623 ; 1.Jnl.Ref

## APPLICATION-DATA:

| PUB-NO      | APPL-DATE        | APPL-NO        | DESCRIPTOR |
|-------------|------------------|----------------|------------|
| DE 3402878A | January 27, 1984 | 1984DE-3402878 |            |
| EP 150792A  | January 21, 1985 | 1985EP-0100585 |            |
| JP60237020A | January 28, 1985 | 1985JP-0015257 |            |

INT-CL (IPC): A61K 33/00

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 3402878A

## BASIC-ABSTRACT:

Use of Ca and/or Mg cpds. which are poorly soluble at pH 6-9, in gastric juice-resistant dosage form, for combatting hyperphosphataemia and for the prevention of phosphate- and/or oxalat-contg. kidney stones.

Medicaments for the treatment of hyperphosphataemia and for the prevention of phosphate- and/or oxalate-contg. kidney stones, contg. at least one calcium and/or magnesium cpd. which is poorly soluble at pH 6-9, opt. together with usual carriers and/or diluents, in gastric juice-resistant dosage form.

USE - Treatment of hyperphosphataemia, e.g. in chronic uraemia or in kidney

dialysis patients, and prevention of kidney stones, especially those contg. phosphate and/or oxalate. The cpds. act by binding excess phosphate or oxalate in the form of insol. calcium or magnesium phosphate or oxalate without giving rise to excess absorption of calcium or magnesium ion into the blood.  
ABSTRACTED-PUB-NO:

EP 150792B

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

A drug for treatment of hyperphosphataemia and prevention of phosphate-containing and/or oxalate-containing kidney stones, characterised in that it contains a calcium compound which is soluble with difficulty at pH6-9, i.e. calcium carbonate, calcium hydroxide, calcium oxide and/or calcium sulphate, together if required with conventional excipients and/or diluents in a form resistant to gastric juices. (8pp)

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: TREAT KIDNEY STONE PREVENT INSOLUBLE CALCIUM MAGNESIUM COMPOUND GASTRIC JUICE RESISTANCE DOSE FORM

DERWENT-CLASS: B06

CPI-CODES: B05-A01B; B05-C05; B12-G03; B12-M10; B12-M11;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 \*01\*

Fragmentation Code

A212 A220 A940 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C803  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032  
R038 R051

Chemical Indexing M2 \*02\*

Fragmentation Code

A212 A220 A940 C101 C108 C550 C730 C801 C802 C804  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032  
R038 R051

Chemical Indexing M2 \*03\*

Fragmentation Code

A212 A220 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032  
R038 R051

Chemical Indexing M2 \*04\*

Fragmentation Code

A220 A940 C108 C316 C540 C730 C801 C802 C803 C804  
C805 M411 M431 M782 M903 M910 P723 R031 R032 R038  
R051

Chemical Indexing M2 \*05\*

Fragmentation Code

A212 A940 C101 C106 C108 C530 C550 C730 C801 C802  
C805 C807 M411 M431 M782 M903 P723 R031 R032 R038  
R051

Chemical Indexing M6 \*06\*

Fragmentation Code

M903 P723 R031 R032 R038 R051 R111 R280

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 1278U; 1359U ; 1502U ; 1503U ; 1509U ;  
1510U ; 1767U

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADING TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**